

С. О. СОЛОВІЙОВ (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), канд. біол. наук, доцент,
І. В. ДЗЮБЛИК (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), д-р мед. наук, проф.,
В. В. ТРОХИМЧУК (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>), д-р фарм. наук, проф.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

АНАЛІЗ КРИТЕРІЇВ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНОГО ПРЕПАРАТУ У КОМПЛЕКСНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, фармакотерапія, імідазолілетанамід пентандіової кислоти, клініко-лабораторний показник, математична модель

S. O. SOLOVIOV (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
I. V. DZIUBLYK (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),
V. V. TROKHYMCHUK (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)
Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

ANALYSIS OF ANTIVIRAL USE EFFICIENCY CRITERIA IN THE COMPLEX PHARMACOTHERAPY OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Key words: community acquired pneumonia, pharmacotherapy, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, clinical and laboratory indicator, mathematical model

Пневмонія на початку ХХІ століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. В Україні в структурі гострої і хронічної бронхолегеневої патології не госпітальні пневмонії (НП) стоять на першому місці: захворюваність дорослих на НП становить близько 500 на 100 тис. населення, а смертність – 10 на 100 тис. населення, констатуючи майже 2% летальних випадків серед захворілого населення. Дана патологія характеризується високою захворюваністю з тенденцією до подальшого зростання, в тому числі і серед осіб молодого віку, а також збільшенням частоти затяжного перебігу захворювання, тривалою втратою працездатності, збільшенням числа важких форм і загрозою розвитку ускладнень [1–4]. Відповідно до сучасних поглядів провідною й найбільш частою причиною НП є бактеріальні збудники. Разом з тим результати проведених за останні роки численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП [5].

На сьогодні з успіхом у комплексній терапії захворювань респіраторного тракту застосовується противірусна терапія, яка дозволяє зменшити тяжкість перебігу захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Це підтверджується світовим і вітчизняним досвідом застосування противірусних препаратів як з прямим механізмом дії (засоби, що пригнічують різні стадії репродукції вірусу), так і з опосередкованим (через оптимізацію імунної відповіді). Основним вимогам до противірусного препарату в повній мірі відповідає новий противірусний препарат вітаглутам, активний компонент якого – імідазолілетанамід пентандіової кислоти, є низькомолекулярним з'єднанням, аналогом природного пептидоаміну, що виділений із нервової тканини морського молюску *Aplysia californica*. У низці експериментальних досліджень показано інгібуючу дію вітаглутаму на репродукцію вірусів грипу А і В, парагрипу, аденовірусів, а також вірусів, які викликають респіраторно-синцитіальну інфекцію. Крім того, вставлено вплив цього препарату на показники неспецифічної імунної відповіді [6, 7].

Метою дослідження було математичне моделювання та аналіз динаміки клініко-лабораторних показників НП як критеріїв ефективності додаткової противірусної фармакотерапії із застосуванням імідазолілетанаміду пентандіової кислоти.

Матеріали та методи дослідження

В дослідженні було використано ретроспективні дані 106 хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології середньотяжкого перебігу. Всі пацієнти були працівниками «закритого» колективу – спеціальної транспортної служби м. Чернігова. Особливість цього контингенту полягала в тому, що він був дуже однорідним за статтю (чоловіки склали 100 %), віком, місцем знаходження та терміном виникнення захворювання. Хворих методом рандомізації було розподілено на дві підгрупи. В 1-й основній підгрупі (50 пацієнтів) антибіотики поєднували з противірусним препаратом вітаглутамом в дозі 90 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі впродовж 5–7 діб (в середньому 5,3 доби), а в 2-й, контрольній, (56 пацієнтів) – використовували лише антибактеріальну терапію. Вибір вітаглутаму для лікування хворих був зумовлений в першу чергу тим, що цей препарат має на сьогодні найбільш широкий спектр активності – противірусна дія по відношенню до 4-х вірусів (грипу А і В, парагрипу, аденовірусів, РС-вірусів) та індукція ендogenous інтерферону по відношенню до інших.

Проведення аналізу ефективності противірусної терапії НП передбачало групування пацієнтів та визначення їх розподілу за трьома градаціями таких клініко-лабораторних показників як характер мокроти, температура тіла, кількість лейкоцитів в крові та ШОЕ у визначені моменти часу (до лікування, через 8 днів та через 14 днів). Наступним етапом стала побудова математичної моделі двоетапної динаміки (в перші 8 днів госпіталізації та в подальшому) будь-якого клініко-лабораторного показника для пацієнтів, що отримували різні схеми фармакотерапії, концепція якої представлена на рис. 1.



Рис. 1. Концептуальна модель динаміки певної клініко-лабораторної ознаки як критерію ефективності фармакотерапії вірусного захворювання

Реалізація запропонованої моделі, що ґрунтувалась на марківському ланцюгу [8], проводилась в середовищі програмної розробки Visual Studio 2017 на мові програмування C Sharp (C#). Визначення щоденних ймовірностей переходів пацієнтів між різними градаціями досліджуваного клініко-лабораторного показника дозволило прогнозувати його динаміку з огляду на різні фармакотерапевтичні альтернативи за однакових початкових умов.

Результати дослідження та обговорення

За результатами моделювання критерієм ефективності противірусної терапії виявилась швидкість нормалізації температури тіла, яка була вищою у пацієнтів, які приймали вітаглутам, особливо в перші 8 днів захворювання (рис. 2).

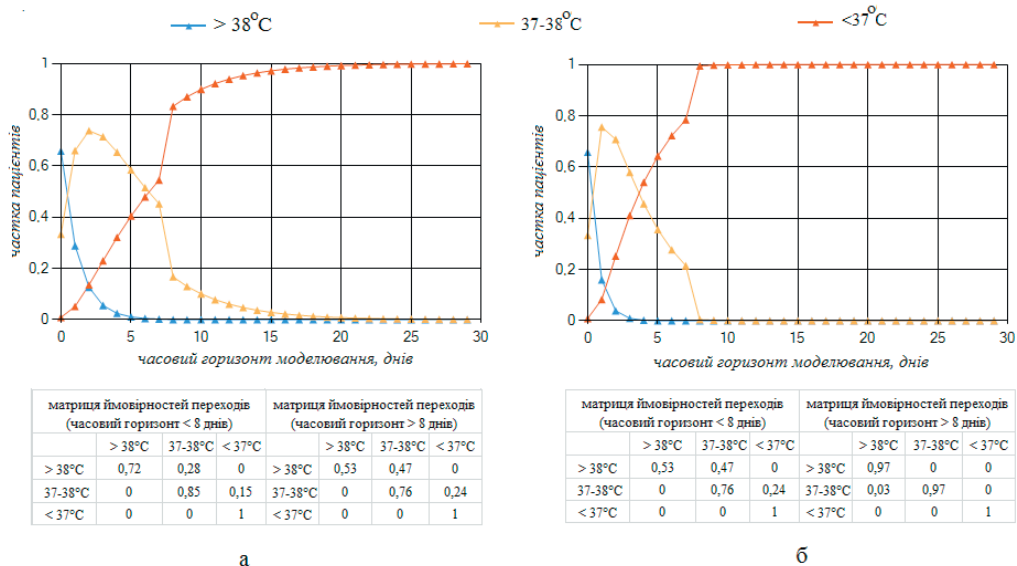


Рис. 2. Динаміка розподілу пацієнтів із НП за температурою тіла (а – без використання вітаглутаму, б – із використанням вітаглутаму)

При проведеній протівірусній терапії динаміка виділення мокроти в легенях була менш інтенсивною, а її характер більш стрімко змінювався від слизово-гнійної до слизової та зникнення в цілому (рис. 3).

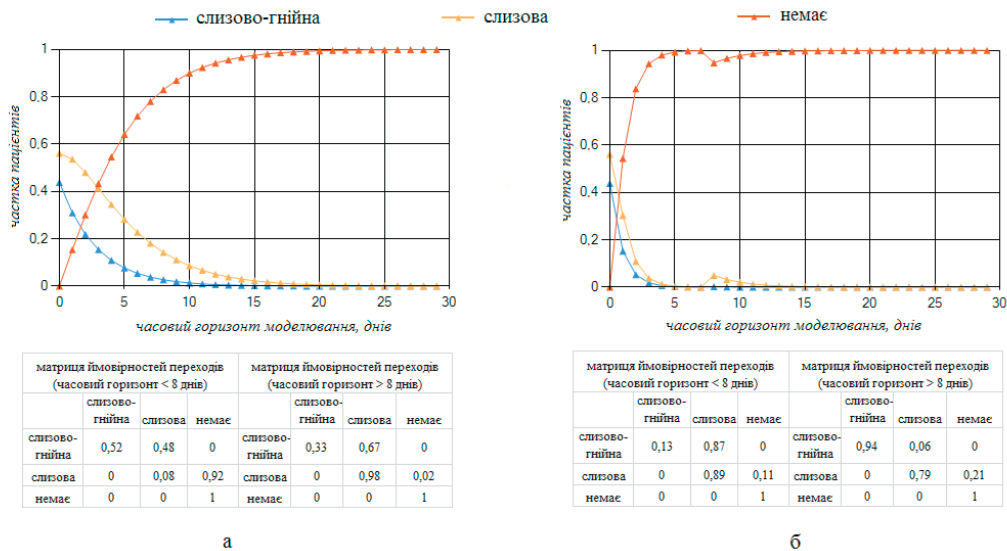


Рис. 3. Динаміка розподілу пацієнтів із НП за характером мокроти (а – без використання вітаглутаму, б – з використанням вітаглутаму)

Позитивні клінічні зміни в групі пацієнтів, що отримували додаткову протівірусну терапію, також супроводжувались покращенням показників клінічного аналізу крові, а саме зменшенням ШОЕ (рис. 4) та кількості лейкоцитів у крові (рис. 5). Як і для інших показників відзначалась суттєва різниця в швидкості досягнення позитивних результатів терапії в перші 8 днів захворювання.

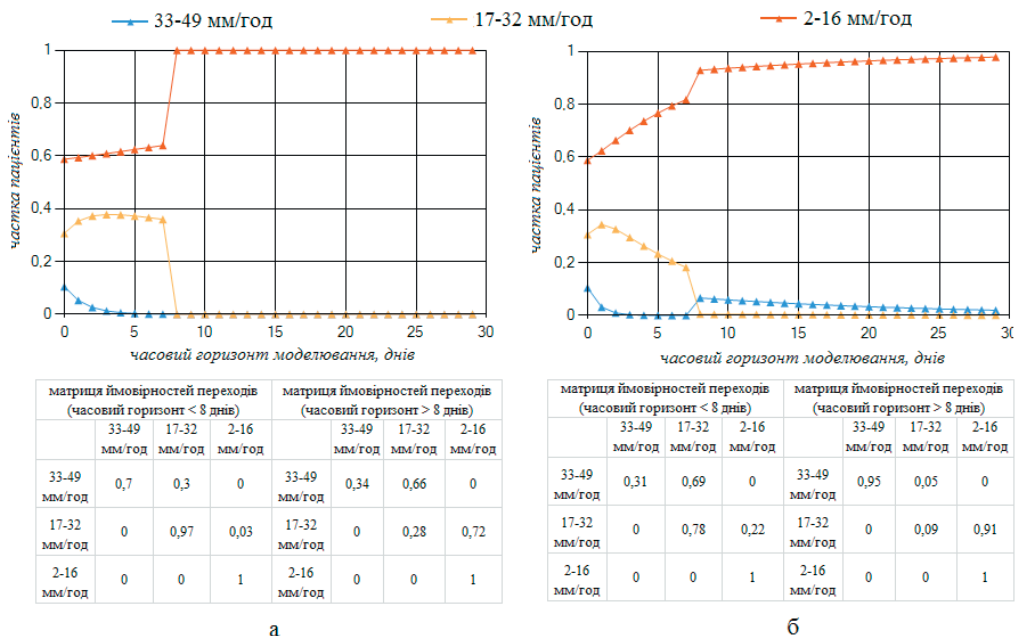


Рис. 4. Динаміка розподілу пацієнтів із НП за рівнем ШОЕ (а – без використання вітаглутаму, б – з використанням вітаглутаму)

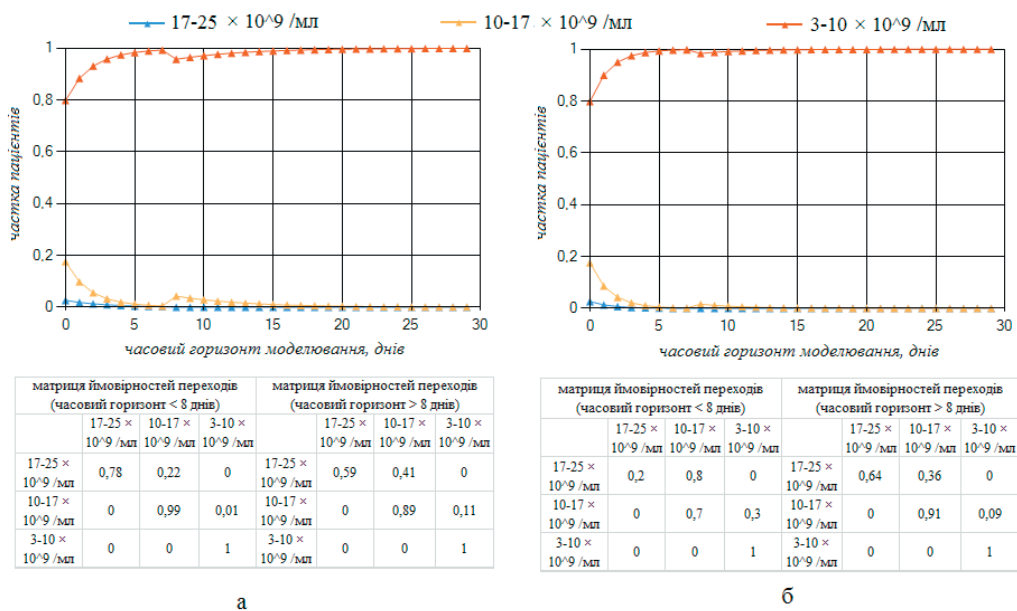


Рис. 5. Динаміка розподілу пацієнтів із НП за рівнем лейкоцитів (а – без використання вітаглутаму, б – з використанням вітаглутаму)

Висновки

1. Результати проведених за останні роки досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП, а у комплексному лікуванні респіраторних захворювань з успіхом застосовується противірусна терапія, яка дає змогу зменшити тяжкість перебігу захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень.

2. Запропоновано математичну модель динаміки будь-якого клініко-лабораторного показника для пацієнтів, що отримували різні схеми фармакоте-

рапії. Визначення ймовірностей переходів пацієнтів між різними градаціями досліджуваного клініко-лабораторного показника на основі запропонованої моделі дало змогу прогнозувати його динаміку з огляду на різні фармакотерапевтичні альтернативи за однакових початкових умов.

3. З використанням математичного моделювання проаналізовано динаміку таких клініко-лабораторних показників як характер мокроти, температура тіла, кількість лейкоцитів у крові та ШОЕ за ретроспективними даними 106 хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології середньотяжкого перебігу, частина з яких (50 осіб) додатково до базової антибактеріальної терапії отримувала противірусний препарат вітаглутам.

4. Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних досліджень свідчить, що у хворих з вірусно-бактеральною НП додаткове призначення вітаглутаму до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії дає змогу достовірно зменшити термін досягнення клініко-лабораторних результатів фармакотерапії, особливо в перші дні захворювання.

Список використаної літератури

1. Декун Т. Ю., Соколова І. Є., Ювко А. В. та ін. Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії у хворих різних вікових груп // Вісн. проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 2. – С. 241–245.

2. Феценко Ю. І., Голубовська О. А., Гончаров К. А. та ін. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина I // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 4. – С. 5–17.

3. Musher D. M., Thorner A. R. Community-acquired pneumonia // N Engl. J. Med. – 2014. – V. 371. – P. 1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>

4. Wunderink R. G., Waterer G. W. Clinical practice. Community-acquired pneumonia // N Engl. J. Med. – 2014. – V. 370. – P. 543–551. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1214869>

5. Дзюлик О. Я., Дзюблик І. В., Сухін Р. Є. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 27–30.

6. Дзюблик О. Я. Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. – Вінниця: ТОВ «Мерккьюрі-Поділля», 2016. – 255 с.

7. Дзюблик Я. О., Слесаренко О. П. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 4. – С. 19–25.

8. Thom H. H. Z. et al. State selection in Markov models for panel data with application to psoriatic arthritis // Statistics in medicine. – 2015. – V. 34. – N 16. – P. 2456–2475. <https://doi.org/10.1002/sim.6460>.

References

1. Dekun T. Yu., Sokolova I. Ye., Yuvko A. V., Bratus' O. V., Vinnikov A. I. (2017). Etiolohichni osoblyvosti nehospital'noyi pnevmoniyi u khvorykh riznykh vikovykh hrup. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny, (2), 241–245.

2. Feshchenko Yu. I., Holubovs'ka O. A., Honcharov K. A., Dzyublyk O. Ya. (2012). Nehospital'na pnevmoniya u doroslykh osib: etiolohiya, patohenez, klasyfikatsiya, diahnostyka, antybakterial'na terapiya (proekt klinichnykh nastanov). Chastyna I. Ukrayins'kyu pul'monolohichnyy zhurnal. (4), 5–17.

3. Musher D. M., Thorner A. R. (2014). Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. (371), 1619. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885>.

4. Wunderink R. G., Waterer, G. W. (2014). Clinical practice. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. (370), 543. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1214869>.

5. Dziublyk O. Ya., Dziublyk I. V., Sukhin R. Ye. (2010). Spektr virusnykh zbudnykiv u khvorykh na nehospital'nu pnevmoniyu. *Ukrayins'kyu pul'monolohichnyy zhurnal*. (1), 27–30.
6. Dziublyk O. Ya. *Nehospital'ni infektsiyi nyzhnykh dykhal'nykh shlyakhiv*, (2016). Vinnytsya: TOV «Merck'yuri-Podillya», 255.
7. Dziublyk Ya. O., Slesarenko O. P. (2013). Optymizatsiya antymikrobnoyi khimioterapiyi u khvorykh na nehospital'nu pnevmoniyu virusno-bakterial'noyi etiolohiyi. *Ukrayins'kyu pul'monolohichnyy zhurnal*. (4), 19–25.
8. Thom H. H., Jackson C. H., Commenges D., Sharples L. D. (2015). State selection in Markov models for panel data with application to psoriatic arthritis. *Statistics in medicine*. 34 (16), 2456–2475. <https://doi.org/10.1002/sim.6460>.

Надійшла до редакції 20 січня 2019 р.

Прийнято до друку 28 січня 2019 р.

С. О. Соловійов (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
І. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),
В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ
АНАЛІЗ КРИТЕРІЇВ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНОГО
ПРЕПАРАТУ У КОМПЛЕКСНІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНИХ
ПНЕВМОНІЙ

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, фармакотерапія, імідазолілетанамід пентандіової кислоти, клініко-лабораторний показник, математична модель

А Н О Т А Ц І Я

Відповідно до сучасних поглядів провідною й найбільш частою причиною негоспітальних пневмоній (НП) є бактеріальні збудники, але разом з тим результати проведених за останні роки численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП. На сьогодні з успіхом у комплексній терапії респіраторних захворювань застосовується противірусна терапія, яка дозволяє зменшити тяжкість перебігу захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Основним вимогам до противірусного препарату в повній мірі відповідає новий противірусний препарат вітаглутам, активний компонент якого – імідазолілетанамід пентандіової кислоти, є низькомолекулярним з'єднанням, аналогом природного пептидоаміну.

Мета – математичне моделювання та аналіз динаміки клініко-лабораторних показників НП як критеріїв ефективності додаткової противірусної фармакотерапії із застосуванням імідазолілетанаміду пентандіової кислоти.

В дослідженні було використано ретроспективні дані 106 хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології середньотяжкого перебігу, які шляхом рандомізації було розподілено на дві підгрупи. В 1-й основній підгрупі (50 пацієнтів) антибактеріальну терапію поєднували з противірусним препаратом вітаглутамом. Проведення аналізу ефективності противірусної терапії НП передбачало групування пацієнтів та визначення їх розподілу за градаціями клініко-лабораторних показників, а також побудову математичної моделі їх динаміки.

За результатами моделювання наочним критерієм ефективності противірусної терапії виявилась швидкість нормалізації температури тіла, яка була вищою у пацієнтів, які приймали вітаглутам. При проведеній додаткової противірусної терапії дина-

міка виділення мокроти в легенях була менш інтенсивною. Позитивні клінічні зміни супроводжувались покращанням показників клінічного аналізу крові, а саме більш значною була динаміка зменшення ШОЕ. В той же час динаміка кількості лейкоцитів у крові в пацієнтів обох підгрупах була приблизно однаковою.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних досліджень з використанням запропонованої математичної моделі свідчить, що у хворих з вірусно-бактеральною НП додаткове призначення вітаглутаму до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії дає змогу достовірно зменшити термін досягнення клініко-лабораторних результатів лікування.

С. А. Соловьев (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

И. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),

В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

АНАЛИЗ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА В КОМПЛЕКСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Ключевые слова: внебольничная пневмония, фармакотерапия, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, клинико-лабораторный показатель, математическая модель

А Н Н О Т А Ц И Я

Согласно современным взглядам ведущей и наиболее частой причиной внебольничных пневмоний (ВП) являются бактериальные возбудители, но вместе с тем результаты проведенных за последние годы многочисленных микробиологических исследований убедительно свидетельствуют о том, что вирусы уверенно занимают второе место среди причин ВП. На сегодня с успехом в комплексной терапии респираторных заболеваний применяется противовирусная терапия, которая позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания и минимизировать риск развития осложнений. Основным требованием к противовирусному препарату в полной мере отвечает новый противовирусный препарат витаглутам, активный компонент которого – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, является низкомолекулярным соединением, аналогом природного пептидоамину.

Цель – математическое моделирование и анализ динамики клинико-лабораторных показателей ВП как критериев эффективности дополнительной противовирусной фармакотерапии с применением имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты.

В исследовании были использованы ретроспективные данные 106 больных с ВП вирусно-бактериальной этиологии среднетяжелого течения, которые методом рандомизации были разделены на две подгруппы. В 1-й основной подгруппе (50 пациентов) антибактериальную терапию сочетали с противовирусным препаратом витаглутамом. Проведение анализа эффективности противовирусной терапии ВП предусматривало группировку пациентов и определения их распределения по грациям клинико-лабораторных показателей, а также построение математической модели их динамики.

По результатам моделирования наглядным критерием эффективности противовирусной терапии оказалась скорость нормализации температуры тела, которая была выше у пациентов, принимавших витаглутам. При проведенной дополнительной противовирусной терапии динамика выделения мокроты в легких была менее интенсивной. Положительные клинические изменения сопровождалось улучшением показателей клинического анализа крови, а именно более значительной была динамика

уменьшения СОЭ. В то же время динамика количества лейкоцитов в крови у пациентов обеих подгрупп была примерно одинаковой.

Анализ результатов клинико-лабораторных исследований с использованием предложенной математической модели свидетельствует, что у больных с вирусно-бактериальной ВП дополнительное назначение витаглутама к эмпирической ступенчатой антибиотикотерапии позволяет достоверно уменьшить срок достижения клинико-лабораторных результатов лечения.

S. O. Soloviov (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

I. V. Dziublyk (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),

V. V. Trokhymchuk (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

ANALYSIS OF ANTIVIRAL USE EFFICIENCY CRITERIA IN THE COMPLEX PHARMACOTHERAPY OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Key words: community acquired pneumonia, pharmacotherapy, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, mathematical model, clinical and laboratory indicator

A B S T R A C T

According to modern view, bacterial pathogens are the leading and most common cause of community-acquired pneumonia (CAP), but at the same time the results of numerous microbiological studies conducted in recent years showed that viruses confidently play the next leading role of CAP causes. Today, antiviral therapy is successfully used within the complex therapy of respiratory diseases, which allows reduction of the disease severity and minimizes the risk of complications. The main requirements for the antiviral drug are fully responsive to the new antiviral drug vitaglutam, the active component of which is pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, is a low molecular weight compound, an analogue of the natural peptidoamine.

The aim of the work. Mathematical modeling and analysis of clinical and laboratory indicators dynamics of CAP with additional antiviral pharmacotherapy based on pentanedioic acid imidazolyl ethanamide.

In the study, it was used retrospective data of 106 patients with mild form of CAP of viral and bacterial etiology. Patients were randomly divided into two groups. In the 1st main group (50 patients), antibacterial therapy was combined with the antiviral drug vitaglutam. Analysis of antiviral therapy efficiency was provided by grouping of patients and determination of their distribution by gradations of clinical and laboratory indicators, as well as the construction of a mathematical model of their dynamics.

According to modeling results, the rate of body temperature normalization, which was higher in patients taking vitaglutam, was a clear criterion for the efficiency of antiviral therapy. With additional antiviral therapy, the dynamics of sputum in the lungs was less intense. Positive clinical changes were accompanied by an improvement in the clinical blood analysis indicators, namely, more significant was the dynamics of ESR decrease. At the same time, dynamics of leukocytes number in patients' blood was approximately the same in both groups.

Analysis of dynamics of clinical and laboratory indicators using the proposed mathematical model suggests that additional prescription of vitaglutam to empirical stepwise antibiotic therapy can significantly reduce the time to achieve clinical and laboratory results of treatment of patients with CAP of viral and bacterial etiology.

Електронна адреса для листування з авторами: soloviov.ntare@gmail.com

(Соловійов С. О.)